

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°.....

1000

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean HOCQUARD

Né le 2 Août 1912, à HAYANGE (Moselle)

SÉRUMS ET ANTISEPTIQUES

Quelques expériences
sur la possibilité d'une action combinée,
in vitro,
des sérums spécifiques et des antiseptiques

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

10001

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean HOCQUARD

Né le 2 Août 1912, à HAYANGE (Moselle)

SÉRUMS ET ANTISEPTIQUES

Quelques expériences
sur la possibilité d'une action combinée,
in vitro,
des sérums spécifiques et des antiseptiques

Président : M. LEMIÈRE, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de neuro-chirurgie
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM
 ROUVIERE.
 LEON BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 ROBERT DESRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ADAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD
 LAIGNEL-
 LAVASTINE
 FIE-SINGER.
 CHIRAY.
 LOEFER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE
 CLERC.
 LEREBOULLET
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 COUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 LEVY-SOLAL.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCOLOT.
 OMBREDANNE
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 VILARET.
 TROISIERS
 MATHIEU.
 Clovis VINCENT.
 LAUBRY.
 N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.

R. UNIV.
 BIBLIOTHEEK
 LEIDEN

II. — Agrégés en exercice

MM
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 FENARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD EL. Pathologie médicale.
 BESANCON (J.). .. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE Guy. Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{lle} J.) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM

PIEDELIEVRE ..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
NEVEU-	
LEMAIRE	Parasitologie.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale	
AUBERTIN		
BRULE		
CHABROL		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
PASTEUR- VAL-		
LERY-RADOT ..		
SEZARY		

MM

BASSET	} Clinique chirurgicale	
BROCC		
CADENAT		
GATELLIER		
MOURE		
QUENU		
VELTER		
ECALLE	} Clinique obstétricale	
METZGER		

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé
LEDoux-LEBARD
RUPPE
WEILL-HALLE

Education physique.
Radiologie clinique.
Stomatologie.
Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
*Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine
de Paris
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur*

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. WOLLMAN
Chef de Service à l'Institut Pasteur

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a guidé au cours de
son élaboration.

Témoignage de profonde reconnaissance.

SÉRUMS ET ANTISEPTIQUES

INTRODUCTION

La révélation par les travaux de Pasteur de la nocivité des microbes pathogènes, agents de transmission de la plupart des maladies, a fait rechercher les moyens propres à empêcher leur pénétration dans l'organisme, à s'opposer à leur prolifération, à neutraliser leurs toxines. Nous allons étudier deux de ces principaux moyens : les antiseptiques et les sérums spécifiques.

Nous allons rappeler tout d'abord quelques principes de la sérothérapie et de la chimiothérapie. Puis, prenant un exemple, nous étudierons plus particulièrement l'histoire de la lutte contre la tuberculose :

- 1° Par les sérums,
- 2° Par les antiseptiques.

Cette étude nous amènera à l'énoncé de l'idée de M. le Docteur Wollman : association possible de deux moyens de lutte par l'union d'un antiseptique et des anticorps d'un sérum spécifique.

Nous terminerons par quelques expériences sur ce sujet faites à l'Institut Pasteur sur la suggestion et sous la direction de M. le Docteur Wollman.

Les circonstances actuelles font que la partie expérimentale n'a pu recevoir le développement voulu.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES

Les sérums

Pour atteindre dans l'organisme, les germes pathogènes d'une façon tout à fait spécifique (les antiseptiques, comme nous le verrons, n'ont qu'une spécificité toute relative, s'attaquant plus ou moins à toute cellule vivante), nous n'avons à notre disposition que les sérums thérapeutiques.

Ces sérums apportent à l'homme les anticorps formés dans un organisme d'abord vacciné.

On divise généralement les sérums en deux groupes :

a) Les *sérums antitoxiques*, qui renferment une antitoxine qui peut neutraliser, même in vitro, des doses considérables de toxines.

On peut titrer ces sérums :

1) En recherchant la flocculation qui apparaît en mettant en présence le sérum et une toxine déjà titrée (méthode de Ramon).

2) En recherchant quelle dose de sérum, il faut ajouter à une toxine titrée pour que le mélange se montre inoffensif pour les animaux de laboratoire.

b) Les *sérums antimicrobiens*, qui agissent surtout en s'opposant au développement du microbe dans l'organisme.

Le pouvoir antimicrobien se détermine en évaluant la quantité minima de ce sérum qu'il faut injecter à un animal de poids donné pour que cet animal résiste à l'injection d'une culture du microbe correspondant.

Cette classification est assez artificielle, certains sérums exerçant en même temps une action antitoxique et une action antimicrobienne.

Aucune réaction chimique ne permet de distinguer les sérums spécifiques des sérums ordinaires. Mais on a démontré que le pouvoir spécifique est lié à la fraction globuline du sérum, et non à la fraction sérine. On peut séparer les globulines du sérum, puisque celles-ci sont précipitables par les sels neutres. C'est ainsi qu'on prépare les sérums purifiés.

Les sérums thérapeutiques qui, à une certaine époque, ont pu paraître un remède contre toutes les maladies microbiennes, ont donné (en particulier les sérums antimicrobiens) des résultats bien inégaux.

Les antiseptiques

Ce sont des corps, de nature diverse, qui tuent les microbes. Pour étudier leur efficacité on procède en trois phases :

I. — Action in vitro du corps étudié sur différents

germes pour voir s'il agit assez rapidement, en quantité assez petite et s'il présente une action élective sur certains microbes. Plusieurs méthodes ont été préconisées.

1° Miquel cherche la plus petite quantité de substance nécessaire et suffisante pour empêcher la putréfaction d'un litre de bouillon de bœuf neutralisé, puis exposé à l'air.

2° Koch se sert de fils stériles imprégnés d'une suspension microbienne, puis desséchés, qu'il plonge dans des solutions variables de l'antiseptique à étudier, pendant un temps déterminé, et qu'il porte ensuite dans un milieu nutritif.

Paul et Kœnig remplacent les fils par des grenats ; on peut aussi employer des billes de verre ou des grains de plomb.

3° Ridéal et Walker préconisent une méthode assez précise, simple, et qui convient parfaitement dans la grande majorité des cas. C'est la méthode la plus employée.

On porte V gouttes d'une culture de 24 h. en bouillon, du microbe étudié, dans une série de tubes contenant 5 cm³ de dilutions différentes de l'antiseptique. Toutes les deux minutes et demi, on prélève quelques gouttes pour porter dans un milieu de culture. On porte à l'étuve et après 24 heures, on peut lire les résultats. On peut comparer avec un témoin au phénol que l'on peut prendre comme unité, ce qui permet d'éliminer la plupart des causes d'erreur.

4° On peut imaginer des techniques spéciales pour certains cas. Ainsi, Pilcher et Solmann, mesurant la quantité de substance qui empêche la formation de Co^2 dans 10 cm^3 d'une solution aqueuse de sucre et de ferment. C'est leur « Yeast, test », qu'ils emploient pour étudier les sels d'argent.

II. — Ensuite, on étudie l'influence de ces substances sur des infections produites artificiellement chez des animaux de laboratoire. Plusieurs facteurs nouveaux apparaissent. D'abord, la toxicité de l'antiseptique pour l'organisme, ce qui limite si souvent son emploi. Si la substance est plus toxique pour l'organisme que pour le microbe, on ne pourra naturellement pas l'employer.

Ensuite, les facteurs biologiques, les moyens de défense de l'organisme sont ou renforcés ou diminués par la présence de ces antiseptiques.

Des substances agissant très bien *in vitro* peuvent n'avoir aucune action *in vivo*, ou inversement.

III. — En dernier lieu, on expérimente les produits en pathologie humaine, et c'est ce qui, en dernière analyse, fait le jugement.

Pour le lavage des plaies, N. Nye pose les conditions suivantes :

- 1° La substance doit être antiseptique,
- 2° Elle doit l'être encore en présence de sérum sanguin,
- 3° Elle doit être diffusible,
- 4° Elle ne doit pas être toxique pour les cellules de sang,

5° Elle doit être économique.

Pour servir d'anti-infectieux, les conditions sont analogues, mais il faut être plus sévère au sujet de la toxicité.

En effet, la base de chimiothérapie est l'introduction dans l'organisme de substances ayant une action élective qui s'oppose au développement ou assure la destruction des protozoaires, des microbes et, en général, de tous les parasites agents de propagation des infections.

Nous allons maintenant étudier ces deux techniques dans la lutte contre la tuberculose.

CHAPITRE II

LA SÉROTHÉRAPIE DANS LA LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

En 1890, Von Behrin, dans sa série de grands travaux sur la sérothérapie, s'attaquait à la tuberculose, avec des résultats divers. Mais, dès 1906, dans un discours de Marbourg sur la thérapeutique immunisante contre la tuberculose, il disait : « Je dois avouer que l'on ne doit pas avoir trop grand espoir à cet égard ». Toutefois, la grande période des sérums antituberculeux ne faisait que commencer.

Voyons les principales étapes et les grands noms de la recherche et de la sérothérapie antituberculeuse.

En 1888, Charles Richet et Héricourt confèrent à des lapins une résistance partielle mais manifeste à l'égard du B. K. aviaire, ceci en transfusant dans le péritoine du sang normal de chien. Ils montrent ensuite que si le chien a été infecté par des B. K. aviaires ou humains, la résistance des lapins est bien plus forte. Seulement, cette résistance n'est pas durable.

En 1895, se placent les travaux de Maragliano. Il injecte à un cheval, une chèvre ou un bœuf, un mélange de bouillon filtré de culture jeune et d'extrait

aqueux de bacilles virulents. Il obtient d'assez bons résultats chez les animaux, mais moins bons en clinique, la dose de sérum injectable pour l'homme était de 1 ou 2 cc. tous les 2 ou 3 jours.

En 1903, Marmoreck prépare un sérum dont beaucoup de chercheurs se servirent par la suite. Il emploie du sérum de cheval et des cultures jeunes filtrées. Ce sont des cultures de bacilles jeunes sans carapace ciro-graisseuse sur bouillon de foie de veau, glycérine et sérum de veau spécial. Il obtient de bons résultats. Calmette discute l'efficacité de ce sérum et attribue les bons résultats à de faibles doses de tuberculine. Ce sérum, cependant, a été employé par de nombreux médecins. Citons les résultats les plus intéressants :

Kurt Henius et Max Rosenberg ont 50 % de réussite avec le sérum de Marmoreck et pas d'accident.

Bohdanowicz ne parle que de deux cas, mais dans lesquels il obtint de bons résultats.

Vos, à Hellendoorn, n'emploie le sérum de Marmoreck que dans les cas graves : 20 fois 5 cc. rectal, puis 10 jours de repos. Il eut 7 bons résultats sur 15, ce qui, au point de vue clinique, n'est pas un succès, mais, cependant, un encouragement.

La statistique publiée par Kœhler, en 1908, est intéressante. Il traite, avec le sérum de Marmoreck, 60 malades, de ceux qui n'auraient pas pu être améliorés par le traitement ordinaire seul. Sur ces 60 malades :

22 améliorations,
18 cas : aucun changement,
20 cas : l'aggravation a continué.

Ceci est un succès, étant donné que ces malades n'auraient pu être améliorés par un autre traitement.

Ernst Levin, sur 156 malades, dont 128 pulmonaires, remarque une influence heureuse incontestable du sérum de Marmoreck.

Ch. Monod, en 1909, signale l'efficacité certaine de ce sérum, surtout dans les lésions récentes.

A l'hôpital d'Aarau, G. Schenker eut des résultats satisfaisants. Avec une dose de 30 cc. par semaine de sérum de Marmoreck, sur 29 malades, il eut 8 guérisons, 11 améliorations sensibles, 9 sans changement et 1 mort.

En 1906, 1907 et 1908, plusieurs chercheurs reconnaissent l'action excellente du sérum de Marmoreck en tuberculose chirurgicale.

A. Hoffa, à Berlin : sur 40 malades, tuberculose osseuse ou articulaire, obtient toujours de l'amélioration. Il y a parfois une réaction locale qu'il supprime en donnant le sérum par voie rectale.

Dans une deuxième série d'expériences : sur 18 cas de tuberculose chirurgicale, il obtient : 18 % de guérisons, 27 % de cas très améliorés et 18 % de résultats nuls.

A. van Huellen donne 1 cc. tous les 3 jours, puis augmente jusqu'à 5 cc. Dix injections, puis repos, et on recommence.

Ces doses appliquées dans des cas de tuberculose

chirurgicale (surtout fistules) donnent les résultats suivants : sur 27 cas, 7 guérisons complètes et 7 échecs, ce qui est peu.

Wolberg constate la bonne influence du sérum de Marmoreck dans la tuberculose ganglionnaire. Il le donne par voie rectale, 5 cc., puis 10 cc., par jour, pendant 27 jours.

M. H. Hijmana et L. Polak Daniels obtiennent, avec le sérum de Marmoreck (5 cc. par jour en lavement), des résultats moyens dans la tuberculose pulmonaire et bons dans la tuberculose chirurgicale.

Et c'est la conclusion qu'il semble que nous devrions tirer au sujet du sérum de Marmoreck : moyen pour la tuberculose pulmonaire, bon pour la tuberculose chirurgicale.

Vallée obtient ainsi un sérum qui maintenant porte son nom : il infecte un cheval par des B. K. d'origine équine peu virulents, puis par des B. K. humains, puis par des cultures non filtrées de B. K. humains et des andotoxines.

Il fait expérimenter ce sérum par Guinard, Rénon, Castaigne et Gouraud. Les résultats sont encourageants mais irréguliers, parfois même défavorables.

Marcel Pinard, en 1913, étudie le sort des bacilles tuberculeux chez les malades traités par le sérum de Vallée. Il obtient de bons résultats. A des malades dont les crachats fourmillent de B. K., il donne 10 cc. de sérum de Vallée, par voie rectale, par jour. A partir du huitième jour, jusqu'au quinzième jour, les B. K. sont agglutinés. Puis, le nombre des B. K. di-

minue. Les expectorations sont plus rares, et il n'y a plus que très peu de B. K.

Lannelongue, Achard et Gaillard commencent leurs essais en 1906 sur les cobayes.

Ils emploient 4 lots de 30 cobayes inoculés dans les poumons avec la même dose de tuberculose virulente. Voici les résultats :

Mort après 371 jours.

1. témoins	90 %
2. + sérum d'âne normal.....	87 %
3. + sérum anti-tuberculeux....	40 %
4. + même sérum, mais préventif	64 %

Pour leurs essais suivants en thérapeutique humaine ils emploient du sérum d'âne (le B. K. chauffé à 120°, précipité par l'acide acétique et redissous dans le carbonate de soude). L'action est surtout visible sur le nombre des B. K.

Ruppel et Rickmann emploient du sérum de bovidé. On injecte des bacilles humains par voie intra-veineuse. Puis, à la production des lésions tuberculeuses, on injecte de la tuberculine, des extraits bacillaires et des bacilles vivants.

Ce sérum est encore employé aujourd'hui.

Le sérum de Bruschettini est un sérum de cheval auquel on a injecté des cultures de B. K. chauffés à 60°, des endotoxines, puis des B. K. vivants, ensuite un extrait de poumon d'animaux infectés par voie intra-veineuse.

Ce sérum est également encore employé.

Nous arrivons aux importants travaux de Jousset. Nous lui devons des publications de 1918 et des travaux plus récents. Le sérum qui porte son nom est encore employé aujourd'hui. C'est un sérum de cheval obtenu par injection d'un mélange de bacilles et d'extraits bacillaires humains.

André Jousset est convaincu de l'efficacité de la sérothérapie dans certaines formes de tuberculose. Il faut bien tenir compte de la restriction. Pour lui, la sérothérapie n'est indiquée que dans la *phase fluxionnaire* de la bacillose, qui précède toujours la phase de lésion contre laquelle la sérothérapie est sans action. « Le pouvoir du sérum s'arrête là où commence la lésion », dit André Jousset, ou encore : « La bacillose est curable par la sérothérapie, la tuberculose ne l'est pas ».

Pour Jousset, voici quelles sont les indications formelles :

- a) Fièvre d'invasion bacillaire,
- b) Granulie,
- c) Polysérite,
- d) Foyers pulmonaires congestifs, hémophoïques, pneumoniques, spléno-pneumoniques,
- e) Pseudo-lymphomes tuberculeux.

Comme indications d'ordre pratique, il signale que deux conditions sont nécessaires :

- a) Fièvre régulière du type subcontinu ou rémittent à oscillations moyennes : $0^{\circ}5$ à $1^{\circ}5$. Toute fièvre hectique à grandes oscillations est une contre-indication.

b) Cuti-réaction positive, avec papule bien saillante à peine rose pâle.

Comme contre-indications formelles Jousset signale les tuberculoses nécrosantes. Il refuse aussi la sérothérapie aux malades âgés et recommande la prudence, les tuberculeux étant particulièrement sensibles aux injections sériques.

L'administration de ce sérum se fait par injections sous-cutanées ou par lavement de 100 cc. (mais le traitement par lavement est moins énergique)

On fait deux à quatre injections (1 cc. 5 à 2 cc. par kilogramme de patient, soit 100 à 140 cc. pour un homme de 70 kilogrammes), parfois plus, à douze ou quinze jours d'intervalle, jusqu'à l'obtention de l'apirexie. Ordinairement, on a recours à des doses décroissantes. Deux à trois injections suffisent le plus souvent. On constate alors :

- a) La chute de la température,
- b) Une amélioration dans l'état général et dans l'état fonctionnel,
- c) Une réaction en foyer, sans aucune gravité,
- d) Une poussée ganglionnaire passagère.

André Jousset estime que, dans les cas bien délimités, où la sérothérapie est indiquée, son efficacité est incontestable.

Tel n'est pas l'avis de Calmette (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1912), qui considère la valeur de la sérothérapie dans la tuberculose comme illusoire. « Si riches que puissent être en anti-corps les meilleurs sérums, dit-il, ils n'ajoutent presque rien aux quan-

tités beaucoup plus considérables d'anticorps que renferment les malades », et, plus loin : « Les animaux hypervaccinés eux-mêmes sont impuissants à dissoudre ces bacilles dans leur propre organisme. Ils les conservent pendant des mois ou des années, inertes, mais vivants et virulents, dans leurs ganglions lymphatiques, ou bien ils les éliminent en nature par les voies normales d'excrétion des déchets cellulaires. (Principalement avec les pigments biliaries).

« Comment donc admettre, conclut Calmette, que le fait d'injecter à un sujet tuberculeux des sérums provenant de tels animaux qui gardent intacts dans leur organisme les bacilles vaccinaux, puisse produire des effets de bactériolyse sur les bacilles inclus dans les cellules tuberculeuses ».

CONCLUSION

Nous avons vu le succès obtenu par de nombreux médecins dans l'emploi de la sérothérapie contre la tuberculose.

Succès partiels, succès dans certaines formes de tuberculose (tuberculoses chirurgicales traitées avec de bons résultats par le sérum de Marmoreck, formes fébriles d'invasion bacillaire enrayées par le sérum d'André Jousset), mais résultats encourageants si l'on ne considère que la thérapeutique.

Mais Calmette approfondissant la question montre que l'action des sérums n'est pas suffisante, parce qu'il ne détruit pas le bacille. On doit viser, dit Calmette,

à produire des substances capables d'intoxiquer la cellule tuberculeuse et d'assurer l'élimination de celle-ci par les voies naturelles d'évacuation.

Des recherches furent entreprises alors en vue d'assurer la destruction du microbe par les antiseptiques. C'est l'histoire de ces recherches que nous allons aborder.

CHAPITRE III

CHIMIOTHERAPIE DE LA TUBERCULOSE

LES SELS D'OR

Un grand nombre de produits furent employés dans la lutte contre la tuberculose, mais nous ne nous intéresserons qu'aux sels d'or, car ils donnèrent les meilleurs résultats.

Avant de parler de l'historique de la question, voyons, pour éclairer la suite, quels furent les principaux sels d'or employés, leur teneur en or, leurs propriétés et la dose moyenne à laquelle on les emploie.

Or colloïdal.

Chlorure d'or : Au Cl_3 (au 65 %), très soluble dans l'eau, a été employé contre la tuberculose et la syphilis à la dose de 5 mgr. par jour.

Chloraurite de sodium (au 49,5 %).

Hyposulfite double d'or et de sodium (au 37 %) ou sanochrysine ou crisalbine, très employé dans la lutte contre la tuberculose, préconisé à 0,05 jusqu'à 0,50 intra-veineux.

Aurothiopropansulfonate de sodium (au 47 %) ou

allochrysine, peu toxique et mieux toléré que la sano-chrysine. Dose : 0,25 gr. sous-cutané ou intra-musculaire, une ou deux fois par semaine.

Aurothiomalate de sodium (au 50 %) ou myochrysine : 0,01-0,50.

Aurothioglycolate de calcium (au 64 %) ou myoral, s'emploie en solution huileuse.

2-Aurothio 4 amino-benzoate de sodium (au 5 %) ou krysolgan.

Aurothioglucose (au 50 %) ou solganol B.

Aurothio-benzimidazol-carbonate de Na (au 44 %) ou triphal.

Camphodithiocarbonate d'or (au 27 %) ou lipanol.

Aurothio-allylthionurée-benzoate de sodium (au 40 %) ou lopion : en injections intra-veineuses. Doses : 0,01-0,20.

Nous allons étudier maintenant les recherches qui furent faites à l'aide de ces sels d'or.

LES SELS D'OR

En 1882, Koch découvrait le bacille de la tuberculose. Il parvenait à le cultiver et à reproduire la tuberculose chez des animaux. Immédiatement, il chercha à combattre le bacille qu'il venait de découvrir. En 1890, il crut avoir trouvé un remède spécifique : la tuberculine. Mais les résultats ne furent pas ceux qu'il espérait. Cette même année, il fut amené à essayer l'action des sels d'or sur la tuberculose expéri-

mentale des animaux. Il ne fut pas plus heureux dans cette voie, qu'il abandonna rapidement.

Un peu plus tard, Kolle et Schlossberger essayèrent l'action d'une quarantaine de composés d'or sur la souris blanche infectée par un B. K. aviaire. Mais les premiers résultats nets et applicables à la clinique furent ceux qu'obtint Moellgaard.

A. — In vitro

En 1924, à Copenhague, il publiait les premiers résultats de ses recherches sur l'effet de la sanochry-sine sur le B. K. ; recherche in vitro et sur la tuberculose expérimentale de quelques animaux. Il était le premier à préconiser, dans la lutte contre le B. K., ce sel, qui est l'hyposulfite double d'or et de sodium ou aurothiosulfate de sodium, au $(S^2 O_3)^2 Na^2$. Il fut découvert en France par Fordos et Gélie en 1845, et y est employé sous le nom de crisalbine. Ce produit soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther, contient 37,4 % d'or. Moellgaard ajoutait à ses milieux de culture des doses croissantes de sanochry-sine. Il s'aperçut que les cultures auxquelles il avait ajouté des doses dont la concentration variait entre 1/1000 et 1/1.000.000, ne prospéraient pas ou moins bien que les cultures témoins. Nous parlerons plus loin des expériences également très intéressantes qu'il poursuivit sur des animaux. Ce furent ces expériences qui ouvrirent l'ère des recherches sur les sels d'or. Nous parlerons d'abord des recherches in vitro qu'en-

trepirent dès l'année suivante de nombreux chercheurs.

L. de Carvalho et Ferrecia de Mira fils, suivant une technique analogue à celle de Moëllgaard, préparaient un milieu de Pétroff contenant de la sanochrysine à des doses variables. Un milieu contenant le sel d'or à 1/100 ayant été maintenu pendant 15 jours à 37°, présentait seulement de très rares colonies de B. K. Pour des concentrations de 1/500 et 1/750, les cultures étaient nettement moins abondantes que dans les tubes témoins : pour une concentration de 1/1000, il y avait encore une légère différence. Ils repiquèrent alors ces cultures sur des milieux de Pétroff normaux. La culture correspondant au premier milieu (1/100) ne pousse pas ; les autres (1/500, 1/750, 1/1000) poussèrent, mais moins bien que les témoins.

R. M. Fry fit des cultures de B. K. dans du sang humain ou bovin contenant de la sanochrysine. Il obtint des résultats très variables. Ainsi, il eut parfois de belles cultures dans du sang contenant de fortes doses de sel d'or (1/100 et 1/50). Un seul résultat certain : à partir d'une concentration de 1/2500, le B. K. poussait toujours. Il fit des essais sur du sang de lapin ayant reçu de fortes doses de sanochrysine ; et sur du sang prélevé chez un malade tuberculeux, 10 minutes après une injection de 1 gr. de crisalbine. Dans tous ces cas, les cultures prospéraient aussi bien que dans du sang normal.

L. Karwach, S. Krakowska et M. Jollberg firent des expériences analogues avec des cultures sur pomme

de terre. Pour des concentrations de 1/50.000 à 1/100.000 de sanochrysine, suivant la souche employée, la culture ne poussait pas. Mais si l'on accoutumait le B. K. à la sanochrysine en ajoutant au milieu de faibles doses croissantes, il fallait ensuite une quantité 8 fois plus grande de sel d'or pour arrêter son développement.

F. Arloing et Thévenot se servirent de cultures homogènes de B. K. humains. A la première génération de bacilles, la culture contenant 1/100 de sanochrysine n'avait pas poussé; celle contenant 1/1000 était normale. A la seconde génération, la culture contenant 1/200 de sanochrysine ne poussait plus, et celle contenant 1/1000 était plus faible que le témoin. A la troisième génération, déjà dans le tube au 1/500, le B. K. ne poussait plus. A l'examen microscopique, on notait d'importantes modifications morphologiques pour des doses de sanochrysine assez faibles.

Ici se placent les très nombreuses et importantes expériences de P. Courmont, H. Gardère et P. Pichat. Comparant la sanochrysine danoise avec l'allochrysine (aurothiopropansulfonate de sodium contenant 47 % d'or), ils montrèrent qu'entre des concentrations de 1/1.000.000 et de 1/5.000.000, ces sels n'avaient aucune action microbicide sur les cultures de B. K.; qu'entre 1/250.000 et 1/2.000.000, l'action était constante, et qu'entre 1/50.000 et 1/250.000 l'action était complète et constante. Ils remarquèrent qu'à fortes doses, il n'y avait plus d'action antiseptique, vraisemblablement parce que, en bouillon pep-

toné (qui était le milieu employé), il y avait modification de la constitution chimique du sel.

Plus tard, ils montrèrent que le B. K. pouvait s'accoutumer à pousser en milieu additionné d'un sel d'or, et posèrent le problème de l'auro-résistance in vivo.

Ils étudièrent in vitro la différence d'action des sels d'or suivant le nombre de bacilles et les milieux employés par exemple, dans l'eau peptonée glycinée pure ou contenant 1/8 d'urine, l'action bactéricide est bien plus forte que dans ce milieu contenant 1/8 de liquide pleural ou, surtout, de sang.

Pour eux, le sérum de malades traités par des sels d'or est bactéricide, même si l'on ne peut y déceler chimiquement l'or.

Citons, pour finir, les expériences de P. Martin, qui montrent que la crisalbine inhibe la croissance du B. K. en milieu liquide à des dilutions variant entre 1/20 et 1/10.000, alors que l'allochrysine aurait cette action entre 1/500 et 1/100.000.

On a essayé aussi l'action in vitro de la sanochrysine sur d'autres germes que le B. K. Par exemple, G. Mennonna a employé le staphylocoque doré, le bactérium coli et le bacille diphtérique, mais sans succès. Même au microscope, il n'a pas trouvé de modifications morphologiques des germes traités.

De ces expériences, on peut conclure que l'action bactéricide in vitro des sels d'or (en particulier de la crisalbine plus employée ces dernières années) est certaine, mais très variable. Variable suivant la souche de B. K., le milieu de culture et le nombre de ba-

cilles employés. En effet, les auteurs cités donnent respectivement comme concentration inhibitrice minima : 1/100, 1/100, 1/1000, 1/10.000, 1/50.000, 1/250.000 et 1/1.000.000.

Deuxième conclusion importante : il apparaît certain que le B. K. peut s'habituer au sel d'or et pousser sur des milieux riches en or.

En troisième lieu, il est certain que l'action du sel d'or est beaucoup moins importante en présence de sérum ou de sang. Ces deux derniers facteurs font entrevoir les difficultés de l'emploi des sels d'or dans l'expérimentation sur les animaux et en thérapeutique.

B. — Chez les animaux de laboratoire

La deuxième étape dans l'étude des sels d'or est l'expérimentation sur les animaux de laboratoire.

Moellgaard faisait des essais sur les cobayes et surtout sur les veaux. A ces derniers, il injectait, peu de temps après l'infection, 0,01 à 0,06 gr. de sanochrysine par kilogramme de poids. Cette dose, très bien supportée par les animaux sains, était mal tolérée par les animaux tuberculeux. Il attribuait ces accidents aux poisons tuberculeux que libéraient les bacilles blessés et détruits, et il les combattait par une injection simultanée d'un sérum spécial anti-tuberculeux obtenu en injectant à des veaux des B. K. tués par la sanochrysine. Dans ces conditions, il observait une

régression des lésions tuberculeuses. C'était le premier succès de ce traitement de la tuberculose.

Ces expériences, nous l'avons dit, étaient surtout faites sur des veaux. Les expériences que fit Møellgaard sur les cobayes furent beaucoup moins concluantes. Ceci se trouva confirmé par les travaux de A. Calmette, A. Boquet et L. Nègre. Pour eux, la sanochrysine n'a pas d'influence sur la tuberculose des rongeurs. Elle est, en outre, peu toxique pour le B. K. *in vitro*. Mais l'explication de Møellgaard du choc *in vivo* produit par la sanochrysine n'était pas confirmée par ces savants. En effet, en mettant en contact, *in vitro*, sanochrysine et B. K., ils ne constatèrent l'apparition d'aucun produit toxique.

De nombreux essais furent faits sur le cobaye et le lapin avec des résultats variables.

J.-F. Schomberg, M.-J. Harkins et H. Brown infectèrent des cobayes avec 0,01 mmgr. de B. K. bovins, puis injectèrent la sanochrysine par voie intra-péritonéale : les animaux moururent comme les témoins. Mais en injectant le sel d'or par voie intraveineuse, ces savants obtinrent de longues survies et une atténuation nette des lésions locales.

Bruno Lange et A. Feld, qui employèrent le lapin, le cobaye, le veau et le mouton, eurent des résultats médiocres.

Les expériences *in vivo* de C.-G. Okell et H.-J. Parish sont tout à fait négatives. Ils ne constatèrent aucun effet sur l'évolution des lésions tuberculeuses.

J.-L. Cummius, qui utilisa le lapin, obtint des ré-

sultats très variables, mais il ne constata pas de choc ni d'incidents d'aucune sorte à l'injection du sel.

Th. Madsen et J.-R. Monch infectèrent des lapins avec 5 mmgr. de B. K. par kilogramme, par voie intraveineuse : 12 ou 13 injections tous les 6 jours si le B. K. n'est pas trop virulent. Quand on remarquait sur des témoins sacrifiés l'apparition des lésions macroscopiques, on commençait le traitement à la sanochrysine. Après 6 mois, on trouvait à l'autopsie la guérison des lésions par sclérose et calcification. Ces savants essayèrent également un B. K. plus virulent sur des cobayes. Après un traitement effectué du quatrième au douzième jour après l'infection, les cobayes ne moururent pas, alors que les témoins ne dépassèrent pas 17 jours de survie. Après 3 mois, on ne pouvait constater aucune lésion macroscopique.

Les mêmes chercheurs montrèrent plus tard qu'il fallait employer des doses assez fortes de sanochrysine pour avoir des résultats positifs. Pour le lapin, ils employèrent une solution à 2 % dans l'eau physiologique, en 10 injections de 0,02 gr. par kilogramme. Avec ces doses, si le traitement était fait entre le troisième et le cinquième jour après l'infection, on pouvait constater l'arrêt et la stérilisation des lésions pulmonaires. Par contre, si la sanochrysine était injectée avant le troisième jour, elle n'avait aucun effet sur l'évolution de la maladie. Ils conclurent que la sanochrysine n'agissait pas par action directe sur le B. K. Au cours de ces essais, qui sont les plus

intéressants sur ce sujet, ils eurent des échecs dans certaines formes de tuberculose.

Dans un autre ordre d'idées, E.-A. Atkin constate que des lapins auxquels on injectait des B. K. bovins traités par la chaleur, puis des doses thérapeutiques de sanochrysine, résistaient ensuite à de fortes doses de tuberculine intra-veineuse, alors que les témoins mouraient rapidement.

Chez de nombreux expérimentateurs, la sanochrysine avait une action nette sur les lésions tuberculeuses, mais se montrait assez toxique, surtout chez les animaux tuberculeux. La question se posait de savoir quelle était la raison de cette différence d'action, et si ce phénomène était comparable à la sensibilisation à la tuberculine d'un individu ayant subi une atteinte tuberculeuse. Ce point fut étudié spécialement.

E. Fernbach et G. Rullier comparèrent l'action de la sanochrysine et de la tuberculine chez des cobayes sains et tuberculeux. Voici leurs conclusions :

1° La sanochrysine est un peu plus toxique chez l'animal tuberculeux ;

2° Elle provoque une congestion des viscères, surtout intense chez l'animal sain ;

3° L'eschare provoquée par la tuberculine n'apparaît que chez l'animal tuberculeux, alors que la sanochrysine en provoque dans les deux cas ;

4° On peut reproduire cette eschare avec d'autres substances, par exemple l'hyposulfite de soude. (Elle est due peut-être à la formation locale d'acide sulfu-

rique, comme le pense Kobert.) Donc, elle n'est pas spécifique de l'or ;

5° Un sérum riche en anticorps, neutralise rapidement une dose mortelle de tuberculine, mais n'empêche pas l'action de la sanochrysine.

Il y a donc des différences fondamentales entre le mode d'action de ces deux substances.

L. Eichelberger et F.-L. Mac Cheskerg constatent que la sanochrysine est éliminée par l'urine. Chez le chien tuberculeux, elle est éliminée en 18 à 30 jours, avec un pourcentage de 39 à 59 %. Chez l'animal sain, l'urine en contient environ 10 % de plus. L'or se concentre surtout dans le pancréas, le foie, le rein, la rate, mais on en trouve aussi dans les poumons et le cœur.

F. Arloing, A. Dufourt et J. Demonfaucon injectèrent de la crisalbine à des cobayes sains et à d'autres ayant été tuberculisés 18 jours plus tôt. À l'autopsie, ils constatèrent que les poumons tuberculeux avaient fixé deux fois plus d'or que les poumons sains, et que, en gros, la quantité d'or fixée était proportionnelle à l'importance de la lésion.

Le sérum de Møellgaard, destiné à éviter les chocs dus à l'injection de la sanochrysine, fut utilisé avec succès par Th. Madsen et I.-R. Moch, et aussi par S. Kœppe, qui l'employa aussi après l'injection de tuberculine.

On peut conclure de ces expériences que la sanochrysine a une action certaine sur la tuberculose expérimentale des différents animaux de laboratoire. Mais

cette action est très variable. Nous venons de voir, en effet, que l'action bactéricide du sel d'or in vitro, dans des milieux au sang, est assez faible. Mais des essais in vivo, en particulier ceux de Madsen, nous font penser à une autre action possible de la sanochry-sine : une action stimulante sur le système réticulo-endothélial, qui a un rôle si important dans la défense contre l'infection.

Il faut signaler qu'on a essayé aussi l'action des sels d'or dans d'autres infections expérimentales que la tuberculose. C. Levaditi, A. Girard et S. Nicolau essayèrent l'action tréponémicide du chlorure d'or et de potassium, ainsi que de l'or colloïdal chez le lapin, mais sans succès.

C. Levaditi, A. Vaismann, Mlle D. Krasnoff et R. Schoen ont étudié la métallopénétration de la syphilis au moyen de dérivés de l'or. Ils montrèrent que 0 gr. 015 intramusculaire confère un état réfractaire manifeste à partir du deuxième jusqu'au quinzième jour.

W.-A. Collier injecta à des souris blanches un streptocoque très virulent, et, en même temps, 1 cc. d'une solution à 1/25 d'un composé aurique, l'auro-détoxine, par voie sous-cutanée. Il obtint 79 à 83 % de survies, suivant le lot de souris, alors que les animaux témoins mouraient tous.

Le même auteur et M.-J. Verhoog injectèrent à des souris 10 doses mortelles de spirochète de la fièvre récurrente, puis, 30 minutes plus tard, 1 mmgr. par 100 gr. de poids, d'auro-détoxine. Dans ces condi-

tions, ils constatèrent la disparition complète du spirochète chez ces souris. Avec le pneumocoque, ils obtinrent des résultats semblables.

Ils montrèrent que ce composé aurique n'empêchait ni ne favorisait la phagocytose.

W.-A. Collier essaya un certain nombre de préparations auriques, dont un composé ayant pour base une kératine sulfurée, avec lequel il obtint de bons résultats pour la fièvre récurrente, l'infection streptococcique de la souris et la pneumonie à pneumocoques du lapin.

A. Feld sauva de l'infection à pneumocoques I, II, III et IV, des souris, en leur injectant, une à cinq heures après l'infection, des solutions de composés organiques d'or. Il est à remarquer que des composés anorganiques, comme la sanochrysine par exemple, ne donnèrent aucun résultat.

Ces expériences préparaient et précisaient (tout au moins dans une certaine mesure), l'emploi de l'or en thérapeutique humaine. Certains résultats, comme nous l'avons vu, laissaient beaucoup espérer; d'autres laissaient prévoir certaines difficultés. On essaya donc, comme dans les expériences, composés anorganiques et composés organiques. Comme composé anorganique, la sanochrysine surtout avait été employée. C'est aussi ce sel qu'on utilisa en thérapeutique humaine. Ces essais ont donné lieu à un grand nombre d'observations. Nous ne pouvons les citer toutes, mais nous allons essayer de suivre presque d'an-

née en année l'histoire encore assez courte, mais très intéressante, de cette thérapeutique.

Voyons tout d'abord les résultats obtenus dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

C. — En thérapeutique humaine

En 1925, Gravesen publiait les observations faites dans son sanatorium du Danemark. Il avait traité 44 malades avec les résultats suivants :

3 malades avaient quitté l'établissement apparemment guéris, 7 étaient très améliorés, dans 12 cas, il y avait une diminution de l'activité des lésions, sans qu'on arrive à la disparition des crachats, et, enfin, chez 22 malades, c'est-à-dire 50 %, on n'avait constaté aucune amélioration.

L'année suivante, paraissait à Paris, un numéro de la *Revue de la Tuberculose*, consacré à cette question. Citons les auteurs des articles publiés : L. Bernard, E. Sergent, Francis Bordet, H. Durand et R. Kourilsky, E. Rist, J. Rolland, E. Coulaud, F. Hirschberget, F. Triboulet, F. Bezançon, P. Braun et R. Azoulay. Nous ne pouvons que donner ici un résumé de tous ces articles. La technique généralement employée était la suivante : le sel d'or dissous dans de l'eau fraîchement distillée, était injecté très lentement dans la veine du pli du coude, à des doses hebdomadaires croissantes : 10, 20, 30... 100 mgr. Les accidents étaient nombreux et divers : diarrhée,

élévation de la température de 1 à 2 degrés, albuminurie constante, érythèmes stomatites, ictères (il y eut des cas de mort). Les résultats étaient peu encourageants. Les auteurs recommandaient une grande prudence et demandaient la continuation des recherches de laboratoire avant de continuer des traitements semblables.

Dans la même revue, L. Saye publiait la statistique suivante : sur 73 malades soignés, 23 améliorations importantes, 12 améliorations, 15 légères améliorations, 12 cas stationnaires, et 11 aggravations. Donc, 68 % de cas favorables. Au point de vue scientifique, 68 % est une bonne proportion. Mais, au point de vue médicale, les 11 cas qui se trouvèrent aggravés, prennent une grande importance.

Les accidents constatés par Saye sont les suivants :

- 100 % d'accidents rénaux (albuminurie),
- 38 % de réactions thermiques,
- 31 % de signes digestifs,
- 10 % d'accidents cutanés.

Plus tard, le même auteur, dans un livre publié à Barcelone, attribuait les résultats négatifs à l'emploi de trop faibles doses de sel d'or.

Léon Bernard publia, en 1927, les résultats de ses travaux sur la même question.

Sur 78 malades, le traitement au sel d'or arrête les poussées fébriles dans 32 cas. Dans 38 autres cas, dont 19 seulement correctement traités, il n'y eut aucun résultat.

A partir de ce moment, les observations abondent.

Citons F. Sécher, qui emploie des doses de 0,50, 0,75, 1,25 gr. sans inconvénient et avec de bons résultats.

F. Cardis et A. Walinsky, en 1930, donnent les résultats de 322 cures. Le traitement a donné :

Une baisse de la température dans 40 % des cas,

Une diminution des expectorations dans 34 % des cas,

Une augmentation du poids dans 30 % des cas,

Une diminution du nombre des B. K. dans les crachats dans 25 % des cas,

Une amélioration des signes radiographiques dans 23 % des cas.

Dans l'évolution de la maladie, ils obtiennent :

Une forte amélioration.....	4 % des cas
Une amélioration	20 % des cas
Une légère amélioration.....	10,5 % des cas
Un état stationnaire.....	38 % des cas
Une aggravation	20 % des cas
La mort	6,5 % des cas

Cela fait 34,5 % de cas favorables.

Ils notèrent que les complications les plus fréquentes étaient gastro-intestinales. Ils employaient divers sels d'or, dont la sanochrysine, l'allochrysine, le solganol, le chrysolgan. Ils conclurent que l'indication majeure de la crysothérapie était les formes subfébriles.

R. Huguenin, M. Liberson et Y. Dupont eurent de bons résultats avec la crisalbine à fortes doses. Ils préconisent des doses totales de 6 à 10 gr.

M. Brodier et J. Lefèvre obtinrent des améliorations chez des malades présentant un début de bilatéralisation, par la collapsothérapie. Ils employèrent, chez les sujets faibles, des doses variant entre 0,01 et 0,1 gr., avec un total de 2 gr., et, chez les sujets robustes, 0,02 à 0,15 gr., avec un total de 3 gr.

De ces expériences, il ressortait très nettement que l'action des sels d'or était très variable suivant les différentes formes de l'infection tuberculeuse. Aussi, a-t-on recherché l'action de ces sels sur des manifestations spéciales de la tuberculose et dans certains cas particuliers. Citons quelques exemples :

F. Lebœuf et A. Mollard font de la chrysothérapie dans des cas de lupus nodulaire. Sur 13 malades traités, ils obtiennent 2 guérisons nettes et tous les autres malades sont améliorés.

Gougerot et Bumier font des injections locales d'une solution à 1/100 de crisalbine, et obtiennent de bons résultats dans des lésions bien limitées.

Léon Bernard, Charles Mayer et Sakellaropoulos emploient la crisalbine comme médication préventive chez des tuberculeuses enceintes. Sur 21 cas observés, ils notent 15 bons résultats.

A.-K. Vacarezza, F. Martinez et P. Lavin injectent la sanochrysine par voie intrapleurale, à des doses de 0,05 à 0,30 gr., dans des cas d'épanchements pleuraux et d'empyèmes, avec de bons résultats.

On a aussi essayé d'augmenter la tolérance des tuberculeux à l'égard des sels d'or.

F. Dumarest et H. Mollard, par exemple, se servi-

rent de l'huile d'amande douce comme véhicule. Ils purent ainsi injecter du solganol B (c'est l'aurothiogluco-
cose qui contient 50 % d'or), à des doses assez fortes, sans avoir d'accidents.

De cette étude, nous voyons que, en thérapeutique humaine, l'emploi des sels d'or, après avoir donné beaucoup d'espoir, a provoqué bien des déceptions. Actuellement, nous pouvons énoncer ainsi les résultats des nombreuses recherches que nous venons de passer en revue :

1° Les sels d'or ne sont efficaces que dans certaines formes de tuberculose.

2° Leur emploi peut être dangereux (accidents toxiques).

Possibilité de l'union d'un antiseptique et des anticorps d'un sérum spécifique

Au cours d'expériences restées inédites et datant de 1913-1914, E. Wollmann avait cherché à associer, dans le traitement de la tuberculose expérimentale, le sérum antituberculeux et les sels d'or.

Dans son esprit, les globulines spécifiques du sérum (anticorps) devaient servir de vecteur au métal actif en le fixant sur les bacilles tuberculeux. Les expériences interrompues par la guerre de 1914-1918, avaient paru fournir des indications encourageantes : absence de lésions chez les animaux traités à un moment où celles-ci étaient déjà très prononcées chez les témoins.

Deux ans plus tard, l'association : sérum antituberculeux plus sels d'or, devait être préconisée par Møellgaard, en partant de considérations très différentes.

En 1938, avec la suggestion et sous la direction du Docteur E. Wollmann, nous commençâmes une étude in vitro, qui devait être approfondie et plus ample que celles déjà faites, de l'association sérum spécifique plus sel métallique. Le temps nous a malheureusement manqué pour pousser ces expériences suffisamment loin.

CHAPITRE IV

LES EXPERIENCES

Choix des antiseptiques

Le problème étant de voir si les protéines spécifiques du sérum peuvent servir de vecteur à l'antiseptique, il faut trouver des substances qui donnent facilement des composés organiques. Les sels métalliques sont dans ce cas, en particulier ceux d'or et d'argent. Nous avons employé le chlorure d'or et le nitrate d'argent, ces deux sels étant faciles à manier.

Nous avons également essayé les acétates de cuivre et de plomb.

Choix des microbes

Nous avons d'abord utilisé, pour des raisons de commodité, le bacille typhique et le staphylocoque.

Pour ces deux microbes, nous avons préparé des sérums spécifiques en immunisant des lapins. Pour cela, on leur a injecté des suspensions de culture de 24 heures de bacilles tués par la chaleur (60° pendant

une heure). On a obtenu des sérums agglutinant à 1/2000 et 1/3000. Pour ces microbes, on employait comme milieu de culture la gélose ordinaire, où ils se développent en 24 heures à 37°.

Pour nos essais avec le chlorure d'or, à cause de la spécificité spéciale de ce métal, nous avons employé aussi des bacilles de Koch (B. K. humains), cultivés sur pomme de terre.

Le milieu de culture employé était, dans ce cas, un milieu de Lœwenstein, où le B. K. pousse en 15 jours à 37°.

Le sérum spécifique employé était un sérum anti-tuberculeux de cheval.

Pouvoir agglutinant du sérum en présence des antiseptiques

On pouvait se demander si la présence d'un sel métallique changeait les propriétés du sérum. Nous avons étudié uniquement le pouvoir d'agglutination.

Avec le sérum anti-typhique que nous avons préparé, nous faisons un titrage.

Dans une première série, nous nous servons de dilutions de sérum pur. Dans la deuxième, le sérum contiendra 1 mgr. de nitrate d'argent et, dans la troisième, le sérum contiendra 1 mgr. de chlorure d'or par cc. Nous avons le tableau suivant :

	1/700	1/800	1/900	1/1000	1/2000	1/3000	1/4000
Sérum pur.....	+	+	+	+	+	—	—
Sérum plus nitrate d'argent	+	+	+	+	+	—	—
Sérum plus chlorure d'or	+	+	+	+	+	—	—

Donc, la présence de ces deux sels métalliques n'altèrent pas le pouvoir agglutinant du sérum.

Action bactéricide du nitrate d'argent

Une difficulté surgissait immédiatement : on ne peut pas faire de solutions de nitrate d'argent dans de l'eau physiologique ; il y a immédiatement formation de chlorure d'argent insoluble.

D'autre part, on ne peut pas se servir de solution dans de l'eau distillée, le liquide obtenu n'étant pas isotonique. Les protéines du sérum mis en présence de ces liquides pourraient s'altérer et la destruction d'un certain nombre de microbes pourrait fausser les résultats de l'expérience.

Pour cette raison, nous avons employé la technique suivante : On pesait un cristal de nitrate d'argent et on le portait dans une quantité connue de sérum. Ainsi, un cristal de 1 mgr. peut se dissoudre complètement après un brassage d'une heure environ dans 1 cc. de sérum. C'est à partir de ce sérum nitraté que l'on préparait les dilutions voulues.

La technique de l'expérience est la suivante. Dans un tube à essai stérile, on porte 1 cc. de sérum anti-typhique contenant 1 mgr. de nitrate d'argent.

Dans le deuxième tube, contenant 1 cc. de ce sérum nitraté, on porte 1 cc. de sérum anti-typhique pur. On prélève 1 cc. du mélange de ce dernier tube que l'on porte dans un troisième tube contenant du sérum pur. Et ainsi de suite. On obtiendra ainsi une série de tubes de 1 cc. de sérum anti-typhique contenant respectivement 1, 1/2, 1/4, 1/8 et 1/16 de mgr. de nitrate d'argent.

On prépare également une deuxième série avec du sérum normal de lapin, contenant de même 1, 1/2, 1/4, 1/8 et 1/16 de mgr. de nitrate d'argent.

Nous allons porter dans chaque tube III gouttes d'une suspension de bacilles typhiques (10 cc. d'eau physiologique pour une culture de 24 heures de bacilles). Au bout de 5 minutes, on prélève avec un fil de platine une petite quantité de liquide de chaque tube pour le porter sur gélose inclinée.

Après 24 heures à l'étuve, on lit les résultats.

Si on note par + les tubes où le bacille a poussé et par O ceux où il n'a pas poussé, on obtient le tableau suivant :

Mgr. de NO_3Ag par cc.....	1	1/2	1/4	1/8	1/16
Sérum spécifique	0	0	+	+	+
Sérum normal	0	0	+	+	+

On ne peut pas comparer avec l'action du nitrate d'argent sans sérum, à cause de la formation du chlo-

rure d'argent, mais d'après les auteurs qui ont fait des recherches sur le nitrate d'argent par d'autres procédés, on donne des chiffres de l'ordre de 1/100.000.

La technique employée est très comparable à celle de Rideal et Walker.

Nous avons recommencé ces expériences avec le staphylocoque, puis dans des conditions différentes, mais les résultats furent toujours les mêmes.

Nous pouvons conclure :

1° Le nitrate d'argent est beaucoup moins antiseptique, en présence de sérum, que pur.

Cela a déjà été montré bien souvent. Citons, entre autres, Pilcher et Solmann, avec leur « Yeast test ».

2° Le nitrate d'argent n'est pas plus antiseptique avec le sérum spécifique qu'avec le sérum normal.

Action bactéricide du chlorure d'or

Nous mettrons d'abord en présence une solution à 1/1.000 de chlorure d'or dans de l'eau physiologique et du sérum dans des proportions variables pour étudier leur comportement l'un en présence de l'autre.

Dans une première série de 7 tubes, on porte :

0,6 cc. de la solution à 1/1000 de chlorure d'or.

0,2 cc. de solution de sérum normal de lapin dans de l'eau physiologique à 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, ce qui fait, pour chaque tube, respecti-

vement 3, 6, 12, 24, 48, 96, 192 mgr. de chlorure d'or par cc. de sérum.

On prépare une deuxième série de 7 tubes avec du sérum anti-typhique.

Immédiatement, il se forme dans certains tubes un trouble important, alors que d'autres restent limpides.

Nous pouvons résumer ce que nous voyons dans un tableau.

Tube N°.....	1	2	3	4	5	6	7
Chlorure d'or en mgr. par cc.	3	6	12	24	48	96	192
Sérum normal.....	liquide		gros		léger		liquide
	limpide		trouble		trouble		trouble
Sérum anti-typhique.....	liquide		gros		léger		liquide
	limpide		trouble		trouble		trouble

Après une heure, le trouble s'est accentué, puis déposé dans le fond du tube. Nous avons maintenant :

Tube N°	1	2	3	4	5	6	7
Sérum normal	liquide		Dépôts d'importance			liquide	
	limpide		décroissante.			limpide	
Sérum spécifique.....	liquide		Dépôts d'importance			liquide	
	limpide		décroissante.			limpide	

Au bout de 24 heures environ apparaissent des colorations dans les tubes. Ces colorations vont s'accroître, puis se stabiliser définitivement en quelques heures. Nous avons à présent :

tube N°.....	1	2	3	4	5	6	7
sérum normal...	clair	clair	gros	dépôt bleu	petit		incolore
	incolore	rose	dépôt		dépôt		pas de
	pas de	pas de	violet		brun		dépôt
	dépôt	dépôt					
sérum spécifique.	clair	clair	gros	dépôt	petit		incolore
	rose	rouge	dépôt	brunâtre	dépôt		pas de
	pas de	pas de	violet		brun		dépôt
	dépôt	dépôt	bleu				

Il s'est donc passé des phénomènes de floculation et aussi de réduction, que nous allons préciser.

Le dépôt est proportionnel à la quantité de sérum sauf dans les 2 premiers tubes. Pour expliquer ce dépôt et ces colorations, on peut dire que le chlorure d'or donne avec les protéines du sérum, un composé qui flocule en présence de chlorure d'or en excès. Les colorations sont tout à fait semblables à celles obtenues par Zsigmondy et puis par Lange, qui étudiaient l'action protectrice de certaines substances sur l'or colloïdal. Les phénomènes que nous observons doivent être de même nature.

Si l'on compare les deux séries de notre expérience, on voit que les dépôts ont le même volume dans les tubes correspondants, mais qu'il y a une différence légère dans les colorations. Le sérum spécifique serait moins protecteur pour la suspension colloïdale formée que le sérum normal.

On pouvait se demander quel était le pouvoir bactéricide de ses différentes solutions. Nous l'avons cherché sur le bacille typhique par la méthode habituelle, mais l'action bactéricide était, dans les deux séries,

uniquement proportionnel à la quantité de chlorure d'or restée libre.

Donc, les deux premiers tubes, ceux qui nous intéressaient particulièrement, n'avaient aucune action bactéricide.

Nous sommes donc amené à adopter pour le chlorure d'or, la même technique que pour le nitrate d'argent, c'est-à-dire dissolution directe du sel dans le sérum et nous ferons les recherches suivantes :

A) *Bacille typhique et staphylocoque.*

L'expérience sera analogue à celles faites avec le nitrate d'argent, mais, cette fois, nous pouvons comparer avec l'action de l'or dans l'eau physiologique.

Nous avons donc 3 séries de tubes :

I) Chlorure d'or dans eau physiologique à 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32 mgr. par cc.

II) Chlorure d'or dans sérum normal de lapin aux mêmes concentrations.

III) Chlorure d'or dans sérum anti-typhique aux mêmes conditions. En employant la technique et la notation comme précédemment nous avons le tableau suivant :

Mgr. de chlorure d'or	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
Eau physiologique	0	0	0	0	0	+
Sérum normal	+	+	+	+	+	+
Sérum anti-typhique	+	+	+	+	+	+

Donc, l'or est beaucoup moins antiseptique en présence d'un sérum (qu'il soit spécifique ou non) que pur.

Il est difficile de dissoudre plus d'un milligramme par cc. de sérum, déjà à cette dose la dissolution est lente à opérer. Donc, on n'obtient pas de mélange chlorure d'or-sérum qui soit encore antiseptique pour les deux microbes étudiés.

B) *Bacille de Koch.*

Pour préciser l'action du chlorure d'or, on prépare 3 séries de 2 tubes.

I) La première de 2 tubes à hémolyse contenant 0,5 cc. d'une solution à 1/1000 et 1/10.000 de chlorure d'or dans de l'eau physiologique. On travaillera dans ces expériences sur de faibles quantités de liquides pour économiser le sérum antituberculeux.

II) La deuxième série de 2 tubes, avec du sérum normal de cheval, contenant les mêmes doses de chlorure d'or.

III) La troisième série de 2 tubes de sérum antituberculeux contenant également les mêmes doses du sel d'or.

D'autre part, on prépare une suspension d'une culture de 15 jours de B. K. sur milieu de Lœwenstein dans 20 cc. d'eau physiologique. L'obtention d'une suspension homogène (condition indispensable pour ces expériences) est assez difficile, le B. K. formant de gros amas se déposant très rapidement. Par une agitation continue et prolongée, on arrive au résultat cherché.

On portera 11 gouttes de cette suspension dans chaque tube. On prélève, après 10 minutes de contact,

avec un fil de platine, pour porter sur de nouvelles cultures un peu de chaque tube.

On porte à l'étuve.

Portons les résultats observés dans un tableau. Au bout de 7 jours :

Mgr. de chlorure d'or par cc.	1	1/10
Eau physiologique.....	néant	néant
Sérum normal.....	1 colonie	quelques colonies
Sérum spécifique.....	néant	néant

Au bout de 10 jours :

Mgr. de chlorure d'or par cc.	1	1/10
Eau physiologique.....	1 colonie	quelques colonies
Sérum normal.....	nombreuses colonies	très nombreuses colonies
Sérum spécifique.....		quelques colonies

Au bout de 14 jours :

Mgr. de chlorure d'or par cc.	1	1/10
Eau physiologique.....	culture pauvre	quelques colonies
Sérum normal.....	culture riche	culture riche
Sérum spécifique.....	culture pauvre	culture pauvre

On ne peut pas dire que le chlorure d'or agisse en dose plus faible en présence de sérum spécifique qu'avec du sérum normal, puisque partout le B. K. avait poussé, mais les cultures dans le premier cas étaient moins prospères que dans le second cas et apparaissent moins rapidement.

Cette expérience fut reprise avec des doses différentes de sel d'or : 1/1000, 1/2000, 1/4000, 1/8000 et avec des temps de contact antiseptique-germes diffé-

rents. Les résultats furent semblables. C'est-à-dire : les colonies apparurent plus rapidement et furent plus fournies dans la série II (sérum normal de cheval) que dans les deux autres séries I, eau physiologique et III, sérum spécifique.

Il est difficile de préciser la différence entre ces deux séries, les résultats n'étant pas toujours concordants, mais il y a sensiblement la même action.

Donc, le chlorure d'or semble plus nocif pour les B. K. en présence de sérum antituberculeux qu'en présence de sérum normal.

De nombreuses expériences seraient encore nécessaires pour préciser ces résultats. Mais chaque groupe d'expériences dure un mois (15 jours pour obtenir une culture de B. K. et 15 jours pour lire les résultats). Et le temps manque momentanément (septembre 1939).

Globulines et antiseptiques

L'antiseptique, en se fixant sur les protéines du sérum, se répartit vraisemblablement sur les sérines et sur les globulines. Or, ces derniers étant le support de la spécificité du sérum, la partie de l'antiseptique fixée sur les sérines sont donc perdues pour nos expériences. Il était logique de séparer les globulines d'un sérum spécifique et de refaire dans ces conditions les expériences faites avec le sérum complet.

On précipite, par du sulfate d'ammoniaque, un sé-

rum anti-staphylococcique, on centrifuge. On lave trois fois avec une solution $1/2$ saturée de sulfate d'ammoniaque, on centrifuge chaque fois, puis on met à dialyser dans un tube en collodion le précipité dissous dans de l'eau distillée, 12 heures à l'eau courante, puis 48 heures dans de l'eau physiologique renouvelée toutes les 4 heures. On obtient sensiblement 10 cc. d'une solution de globulines.

On en fait autant avec un sérum normal de lapin.

Avec ces deux globulines, on cherche le pouvoir bactéricide du chlorure d'or et du nitrate d'argent sur le staphylocoque. Les résultats sont semblables à ceux obtenus avec le sérum complet.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié l'histoire de la lutte antituberculeuse par la sérothérapie et la chimiothérapie. Ces deux études nous ont montré le succès relatif des deux méthodes, leurs indications. Nous avons insisté sur l'insuffisance de l'une comme de l'autre de ces thérapeutiques. Nous avons envisagé l'association des deux thérapeutiques. On pouvait se demander en effet si l'anticorps servant de vecteur à l'agent chimiothérapique, la combinaison : anticorps + sel métallique, n'en augmenterait pas la spécificité.

Les quelques expériences personnelles, instituées dans ce sens à l'Institut Pasteur, avec la suggestion et sous la direction de M. le Docteur Wollman, avaient pour but d'étudier l'action bactéricide de quelques sels d'or et d'argent en présence de sérums spécifiques.

RÉSULTATS DES EXPÉRIENCES

1° Les anticorps ne sont pas détruits par les sels métalliques employés.

2° Le nitrate d'argent semble agir de la même façon sur les bacilles typhiques et sur les staphylocoques en présence de sérums antityphiques et antistaphylocoques.

3° Le chlorure d'or semble plus virulent pour le bacille de Koch en présence de sérum antituberculeux.

4° Les sels employés ont la même action bactéricide en présence des globulines du sérum qu'en présence du sérum total.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING (F.), DUFOUT (A.) et DEMONFAUCON (J.). — Sur la fixation de l'or dans les viscères de cobayes sains et des cobayes tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, p. 1047.
- ATKIN (E.-A.). — Theinhibitory actionof sanocrysin on tuberculous lesions. *Brit. Journ. Exper. Path.*, 1930, p. 249.
- BAUMGARTEN (P.) et HEGLER (C.). — Ueber Immunisierung gegen Tuberkulose. *Berlin. Klin. Woch.*, 1905, p. 55.
- BEHRING (Von). — La thérapie immunisante contre la tuberculose. *Discours de Marbourg*, 14 août 1906.
- BERNARD (Léon), MEYER (Charles) et SAKELLAROPOULOS. — La chrysothérapie préventive chez les tuberculeuses enceintes. *Presse Médic.*, 1931, p. 1469.
- BOHDONOWICZ. — Contribution à l'étude de l'action du sérum anti-tuberculeux de Marmorek. *Gazeta lebarska*, 1910, N° 7.
- BOURGEOIS (Denise). — Les néphrites auriques des tuberculeux. 1 vol. Doin, édit., 1936.
- BRODIER (M.) et LEFÈVRE (J.). — Contribution à l'étude du traitement de la tuberculose par les sels d'or. *Rev. Tub.*, 1931, p. 813.
- CARDIS (F.) et WALINSKY (A.). — Résultats et indications de chrysothérapie d'après 333 cures chez 250 malades. *Journ. Médic. de Leysin*, 1930, p. 133 et 149.

- COLLIER (W.-A.). — Die Beeinflussung der Streptokokkeninfektion der weissen Maus durch Gold. *Med. Klin.*, 1933, p. 1447.
- COURMONT (P.), GARDÈRE (H.) et PICHAT (P.). — Limite de l'action des sels d'or sur les cultures homogènes du bacille de Koch. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, p. 387.
- Accoutumance du B. K. à pousser in vitro en milieu additionné d'un sel d'or. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, p. 892.
- Chimiothérapie par les sels d'or de la tuberculose pulmonaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, p. 284.
- DUMAREST (F.) et MOLLARD (H.). — Sur une méthode capable d'augmenter la tolérance des tuberculeux pulmonaires à l'égard des sels d'or. *Bull Acad. Méd.*, 1932, p. 794.
- FELDT (A.). — Zur chemotherapie der Tuberkulose mit Gold. *Deutsch. Med. Woch.*, 1913, N° 12.
- FISCHL (V.). — Zur chemotherapie der Tuberkulose und Lepra. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1935, p. 71.
- FRIEDMANN (F.). — Ueber immunisierung gegen Tuberkulose und ueber Tuberkuloseserumversuche. *Deutsche Medic. Woch.*, 1904, p. 1673.
- GLAESSNER (P.). — Ueber das Marmorekserum. *Deutsche Medic. Woch.*, 1908, p. 1261.
- GOUGEROT et BRUNIER. — Traitement des tuberculoses cutanées par les injections locales de sels d'or. *Bull. Soc. Dermato. et Syph.*, 1932, p. 691.
- HENIUS (Kurt) et ROSENBERG (Max). — Das Marmorek-Serum in der Behandlung der Lungentuberkulose. *D. Mediz. Woch.*, 1913, p. 780.
- HIJMANS (M.-H.) et POLAK DANIELS (L.). — Ueber die Behandlung der Tuberkulose mit Marmorek-Serum. *Berlin. Klin. Woch.*, 1907, p. 1554 et 1584.
- HOFFA (A.). — Das Antituberkuloseserum Marmorek. *Berlin. Klin. Woch.*, 1906, p. 217.

- HOLLANDE (A.-C.) et GATÉ (J.). — Chimiothérapie de la tuberculose par le cyanure de cuivre et de potassium. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, p. 178.
- HUELLEN (A. van). — Zur Behandlung der Tuberculose mit Antituberkuloseserum Marmorek. *Deutsche Zeitsch. f. Chirurgie*, 1906.
- HUGUENIN (R.), LIBERSON (M.) et DUPONT (Y.). — La chrysothérapie des adénopathies tuberculeuses. *Presse Médic.*, 1931, p. 833.
- JACQUENOT. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par le sérum de Marmorek. *Revue Médecine*, 1904, p. 375.
- JANCSO (N. von) et NOVAK (E.). — Microbiologische Grundlagen der chemotherapische Wirkung. *Centralbl. f. Bakt.*, 1935, p. 76.
- JOTTEN (R.-W.) et SARTORIUS (F.). — Versuche einer chemotherapeutische Beeinflussung der experimentellen Lungentuberculose. *Arch. f. Hyg. u. Bakt.*, 1930, p. 66.
- JOUSSET (A.). — Tuberculose et sérothérapie anti-tuberculeuse. *Journ. méd. franç.*, déc. 1918.
- KOEHLER (F.). — Klinische Erfahrung mit Marmorek Serum. *Deutsche mediciz. Woch.*, 1908, p. 1264.
- LANNELONGUE, ACHARD et GAILLARD. — Sur le traitement de la tuberculose pulmonaire par la sérothérapie. *C. R. Acad. Sciences*, 1906, p. 1479.
- Applications à l'homme d'un sérum anti-tuberculeux. *C. R. Acad. Sciences*, 1908, p. 612.
- LEVIN (Ernst). — Behandlung der Tuberculose mit dem Antituberkuloseserum Marmorek. Berlin, *Klin. Woch.*, 1906, p. 95.
- LIBBERTZ et RUPPEL. — Ueber immunisierung von Rindern gegen Tuberculose und ueber Tuberkuloseserum Versuche. *Deutsche mediz. Woch.*, p. 139 et 182, année 1905.

- LEBŒUF (F.) et MOLLARD (A.). — La chrysothérapie du lupus nodulaire. *Presse Médic.*, 1931, p. 1149.
- MADSEN (T.) et MORCH (J.-R.). — Die Sanocrysinbehandlung bei experimentellen Tuberkulose. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1928, p. 224 et 243.
- MARTIN (P.). — Action in vitro de certains sels d'or sur le bacille de Koch cultivé en milieu liquide. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, p. 45.
- MENNONNA (G.). — Sull azione antibatterica in vitro dell'aurotiosolfato di sodio (sanocrisina). *Giorn. di Mitt.*, 1934, p. 887.
- MONOD (C.). — De quelques nouveaux documents relatifs au traitement de la tuberculose par le sérum de Marmorek. *Bull. Acad. Méd.*, 1909.
- NEPOROJNI (S.-D.). — Contribution à l'étude du sérum antituberculeux et de son action sur les cobayes tuberculeux. *Archives des Sciences biol.*, 1907, p. 431 (en russe).
- OKELL (C.-G.) et PARISH (H.-J.). — The effect of sodium aurothiosulfate in the treatment of tuberculosis in guinea-pigs. *Brit. Journ. exp. Path.*, 1931, p. 136.
- PINARD (Marcel). — Le sort des bacilles tuberculeux chez les malades traités par le sérum de Vallée. *Bull. Soc. d'Etudes scient. de la tuberculose*, 1913, p. 78.
- PEKANOVITCH (Stefen). — Chemotherapeutische Versuche bei Lungen tuberkulose. *Deutsche Mediz. Woch.*, 1913, p. 1352.
- RUSSU (V.) et SICHET (P.). — Der Einfluss des sanocrysin auf das retikulo-endotheliale System im gesunden und tuberkulösen Organismus. *Münch. Med. Woch.*, 1937, p. 186.
- SAUTON (B.). — Sur l'action antiseptique de l'or et de l'argent. *C. R. Soc. Biol.*, 1913, p. 1268.

- SÉCHER (Knud). — Traitement de la tuberculose par la sanochrysine. Dosages et résultats. *Presse Méd.*, 1930, p. 1738.
- SÉZARY (A.), DEROT (M.) et GUÉDÉ (M.). — Sur le traitement de la lèpre par les sels d'or. *Bull. Soc. fr. Dém. et Syph.*, 1929, p. 1071.
- SCHENKER (G.). — Meine Beobachtungen in der Tuberkulosetherapie mit der Anwendung von Marmoreckserum. *Münch. med. Woch.*, 1907, p. 2125.
- SHIGA (K.). — An investigation of the therapy of tuberculosis. *Kitasato Archives of exper. Med.*, 1907, p. 17 et 157.
- STADELMANN (E.) et BENFERG (A.). — Erhahungen über die Behandlung der Lungantuberkulose mit Marmoreckserum. Berlin. *Klin. Woch.*, 1906, p. 93.
- VACAREZZA (A.-R.), MARTINEZ (F.) et LAVIN (P.). — La Sanocrysina per via intrapleurale. *Rev. Med. Latina-Americana*, 1930, p. 1384.
- VILLARET (M.), JUSTIN (C.), BESANÇON et CACHERA. — Les sels d'or dans le traitement des tuberculeux diabétiques. *Pr. Méd.*, 1930, p. 218.
- Vos. Ervaringen met de rectale aanwending van Marmorecks serum big long tuberculose. *Ned. Tijdsch. v. Geneesk.*, 1909.
- WOHLBERG. — Ueber Versuch mit dem Antituberkulose-serum Marmoreck. Berlin, *Klin. Woch.*, 1907, p. 1486.

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	7
<i>Chapitre premier. — Généralités</i>	8
Les sérums	8
Les antiseptiques	9
<i>Chapitre II. — La sérothérapie dans la lutte contre la tuberculose</i>	13
<i>Chapitre III. — Chimiothérapie de la tuberculose</i>	22
Les sels d'or.....	23
A. — In vitro.....	24
B. — Chez les animaux de laboratoire.....	28
C. — En thérapeutique humaine.....	35
<i>Chapitre IV. — Les expériences</i>	41
Choix des antiseptiques.....	41
Choix des microbes.....	41
Pouvoir agglutinant du sérum en présence des antiseptiques	42
Action bactéricide du nitrate d'argent.....	43
Action bactéricide du chlorure d'or.....	45
Globulines et antiseptiques.....	51
<i>Conclusions</i>	53
<i>Bibliographie</i>	55

